

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international**



(43) Date de la publication internationale
16 octobre 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/084525 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

A61K 31/196, 31/616, 31/618
A61P 7/02 // (A61K 31/196, 31:60)

erly, 1921, Oct. 11

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR03/01054

(22) Date de dépôt international : 4 avril 2003 (04.04.2003)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

02/04222 5 avril 2002 (05.04.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : LES LABORATOIRES SERVIER [FR/FR]; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **VERBEUREN, Tony** [BE/FR]; 60 bis, rue Aristide-Briand, F-78540 Vernouillet (FR). **LAVIELLE, Gilbert** [FR/FR]; 1, avenue Lily, F-78170 La Celle Saint Cloud (FR). **CIMETIERE, Bernard** [FR/FR]; 37, cours de Vincennes, F-75020 Paris (FR). **VALLEZ, Marie-Odile** [FR/FR]; 4, allée des Charmilles, F-77420 Champs sur Marne (FR).

(74) Mandataire : **LES LABORATOIRES SERVIER**; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL ASSOCIATION OF AN ANTITHROMBOTIC AGENT WITH ASPIRIN AND USE THEREOF FOR TREATING ATHEROTHROMBOTIC DISEASES

(54) Titre : NOUVELLE ASSOCIATION D'UN ANTITHROMBOTIQUE ET D'ASPIRINE

(57) Abstract: The invention concerns a novel association of an antithrombotic agent with an aspirin and pharmaceutical compositions containing same.

(57) Abrégé : La présente invention concerne une nouvelle association d'un antithrombotique et d'aspirine et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

BEST AVAILABLE COPY

NOUVELLE ASSOCIATION D'UN ANTITHROMBOTIQUE ET D'ASPIRINE ET SON UTILISATION POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES ATHEROTHROMBOTIQUES

La nouvelle invention a pour objet une nouvelle association d'un antithrombotique et d'aspirine et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

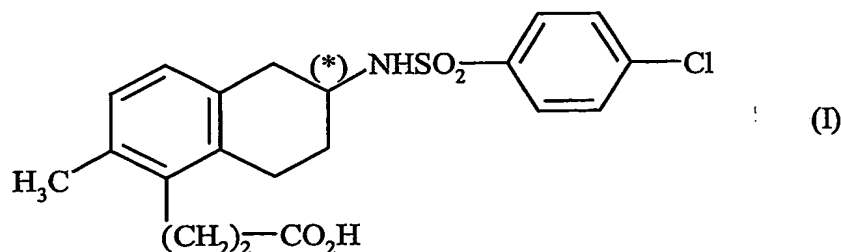
Plus spécifiquement, la présente invention concerne l'association d'un antagoniste des TP-récepteurs et de l'aspirine.

Le thromboxane A_2 (TXA_2) est un métabolite instable de l'acide arachidonique qui est impliqué dans la pathogenèse de nombreux désordres de la circulation sanguine. Le thromboxane A_2 est un puissant activateur des plaquettes mais également un puissant vasoconstricteur qui possède des propriétés cellulaires prolifératives et pro-adhésives.

Le TXA_2 et d'autres métabolites de l'acide arachidonique tels que l'endoperoxyde (PGH_2), les HETE et les isoprostanes exercent leur activité par le biais de récepteurs communs nommés les TP-récepteurs.

Récemment, de nombreux travaux de recherche ont été effectués dans le but de prévenir les désordres circulatoires dus à la production excessive de thromboxane A_2 . Parmi ces antagonistes, ceux décrits dans le brevet EP 648 741 se sont avérés de puissants et sélectifs antagonistes des TP-récepteurs, actifs par voie orale et ayant une longue durée d'action.

Plus particulièrement, le composé (A) de formule (I) :



sous forme racémique ou d'isomère optiquement pur ainsi que ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, s'est avéré être un puissant antithrombotique.

Ce composé inhibe sélectivement l'agrégation des plaquettes sanguines induite par une activation des TP-récepteurs. Ce composé présente de plus des propriétés antiathérosclérotiques après administration par voie orale.

5 Nous avons présentement découvert que l'association du composé A et de l'aspirine permettait de façon surprenante d'obtenir une synergie d'activité antithrombotique.

Il a été décrit dans la littérature que certaines associations d'agents antiagrégants plaquettaires comme le dipyridamole et l'aspirine ont des effets additifs et que cette association s'est révélée intéressante pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux.

10 D'autres associations d'agents antiagrégants plaquettaires avec l'aspirine ont été décrites dans la littérature. Ces agents antiagrégants agissant sur des voies d'agrégation plaquettaire (comme les voies purinergiques, ADP) qui sont différentes de celles de l'aspirine qui agit par voie du métabolisme de l'acide arachidonique, il était attendu d'observer des effets additifs d'activité entre ces composés.

15 L'association, objet de la présente invention, est, quant à elle, complètement différente : le composé A et l'aspirine agissent tous les deux sur les voies du métabolisme de l'acide arachidonique : le premier agit en inhibant de manière irréversible les cyclo-oxygénases qui transforment l'acide arachidonique en endoperoxyde (PGH₂), le second agit en s'opposant à l'activité de certains métabolites de l'acide arachidonique comme le
20 thromboxane A₂, les isoprostanes et l'endoperoxyde.

De manière surprenante, il s'est avéré que l'association du composé A et de l'aspirine permettait d'obtenir une importante synergie d'activité qu'aucun enseignement de la littérature ne pouvait laisser prévoir.

25 Cet effet synergique a été mis en évidence dans un test de thrombose artérielle chez le cobaye. Lors de ce test, il a été montré que l'activité antithrombotique du composé A est

- 3 -

potentialisée en présence d'aspirine et augmente de manière extrêmement importante et totalement non prévisible.

Dans les associations selon l'invention, le composé (A) et l'aspirine peuvent se présenter sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables.

5 Parmi les sels d'addition du composé (A), on peut citer à titre non limitatif les sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable comme les sels de sodium, de potassium, de *tert*butylamine, de diéthylamine, etc...

A titre préférentiel, le sel utilisé sera le sel de sodium.

10 Parmi les sels d'addition de l'aspirine, on peut citer à titre non limitatif les sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable comme les acétate, benzoate, fumarate, maléate, citrate, tartrate, le sel de lysine, etc...

Dans les associations selon l'invention, le composé (A) possède préférentiellement la configuration absolue (R).

15 La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques renfermant une association du composé (A) et d'aspirine, éventuellement sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés.

20 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

La posologie est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient.

Dans les compositions selon l'invention, les quantités des principes actifs sont comprises entre 1 et 300 mg pour le composé (A) et entre 10 et 1000 mg pour l'aspirine.

Les compositions selon l'invention sont donc utiles pour le traitement des maladies athéro-thrombotiques dans lesquelles l'activation des TP-récepteurs et/ou la formation de métabolites sont impliqués, ainsi que pour le traitement des conséquences de ces maladies. Ces pathologies incluent à titre non limitatif l'angor stable ou instable, le dysfonctionnement endothélial ou vasculaire qui accompagne des maladies comme l'hypertension, le diabète, l'insuffisance cardiaque, les troubles du système cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, ou les troubles thrombo-emboliques associés notamment à l'athérosclérose.

Les associations selon l'invention ont été étudiées et l'effet de synergie a été mis en évidence dans un test de thrombose artérielle chez le cobaye.

Ce test est basé sur le modèle décrit initialement par Roux et Coll. (Thromb Haemost 71 : 252-256, 1994). Les cobayes sont anesthésiés par la kétamine + xylazine (90 + 12) mg/kg i.m.. La trachée est canulée et les animaux sont maintenus à respiration spontanée. La veine jugulaire est canulée, permettant l'administration intraveineuse des produits à tester. L'artère carotide est isolée, une sonde Doppler est installée permettant la mesure du flux sanguin artériel. Après stabilisation, une lésion de la paroi artérielle est créée par une pince, appliquée distale de la sonde Doppler. Suite à cette lésion, le flux sanguin diminue. Quand le flux atteint le niveau zéro, l'artère est secouée légèrement, ce qui permet de restaurer le flux. Le processus de thrombose continue conduisant de nouveau à une diminution et un arrêt du flux. Les phénomènes thrombotiques conduisent donc à un cycle de réductions de flux (CFR) qu'on observe pendant une période de 20 minutes. Après cette période, l'animal est traité ou non avec le composé (A) et on observe de nouveau pendant une période de 20 minutes les CFR. Ces expériences sont réalisées chez des animaux contrôles ou chez des animaux traités par voie intraveineuse avec de l'aspirine (2 mg/kg).

Cette étude a été réalisée avec le sel de sodium de l'isomère (R) du composé (A).

Les résultats démontrent que 10 ± 1 CFR/20 min sont observés chez les animaux non traités. Le composé (A), administré par voie intraveineuse, diminue de façon dose-dépendante les CFR ; un effet significatif est obtenu dès la dose de 0,3 mg/kg (5 ± 2 CFR/20 min). Une inhibition quasi totale (2 ± 2 CFR/20 min) est obtenue avec une dose de 1 mg/kg.

Chez les animaux traités à l'aspirine, 8 ± 1 CFR/20 min sont observés ; cette valeur n'est pas différente de celle obtenue chez les animaux contrôles.

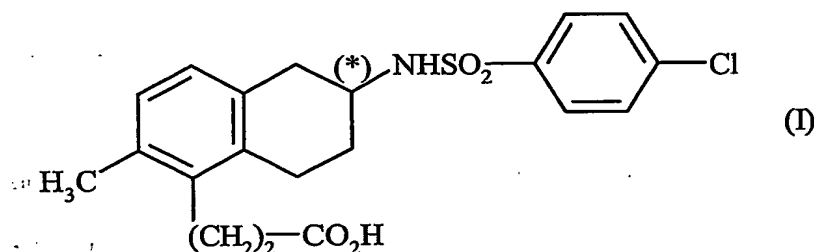
Le composé (A), administré par voie intraveineuse chez les animaux déjà sous aspirine, diminue de façon dose dépendante les CFR ; un effet significatif est maintenant obtenu dès la dose de 0,01 mg/kg (5 ± 1 CFR/20 min), et une inhibition quasi complète est obtenue avec une dose de 0,1 mg/kg (2 ± 1 CFR/20 min).

Ces résultats démontrent d'abord la puissante activité antithrombotique du composé (A), actif dès la dose de 0,3 mg/kg.

De plus, en présence d'une dose d'aspirine telle qu'elle ne provoque pas d'effet antithrombotique, l'activité antithrombotique du composé (A) est potentialisée et augmenté d'au moins 30 fois. En effet, dès la dose de 0,01 mg/kg, cet effet est observé. Ceci signifie qu'il existe un effet de synergie très important lorsque ces deux principes actifs sont administrés simultanément.

REVENDICATIONS

1- Association du composé (A) de formule (I) éventuellement sous forme d'isomère optique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable et d'aspirine ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable :



2- Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé (A) est sous la forme d'isomère optique de configuration (R).

3- Association selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisée en ce que le composé (A) est sous la forme d'un sel de sodium.

4- Composition pharmaceutique contenant comme principes actifs une association du composé (A) éventuellement sous forme d'isomère optique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et d'aspirine ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes pharmaceutiquement acceptables.

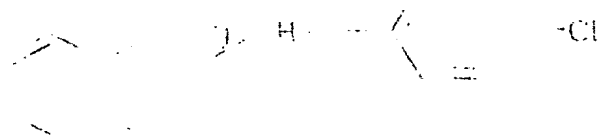
5- Composition pharmaceutique selon la revendication 4 caractérisée en ce que le composé (A) est sous la forme d'isomère optique de configuration (R).

6- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5 caractérisée en ce que le composé (A) est sous forme de sel de sodium.

-7-

7- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 4 à 6 caractérisé en ce que les quantités de principes actifs sont respectivement comprises entre 1 et 300 mg pour le composé (A) et 10 et 1000 mg pour l'aspirine.

- 5 8- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 4 à 7 utiles pour le traitement des maladies athéro-thrombotiques dans lesquelles l'activation des TP-récepteurs et/ou la formation de métabolites sont impliqués ainsi que pour le traitement des conséquences de ces maladies.



10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 03/01054

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K31/196 A61K31/616 A61P7/02 //(A61K31/196,31:60)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 648 741 A (ADIR) 19 April 1995 (1995-04-19) cited in the application abstract page 2, line 1 - line 6 page 24, line 31 - page 27, line 33 examples 1,7,18-23	1-8
A	CIMETIÈRE B, DUBUFFET T, LANDRAS C, DESCOMBES J-J, SIMONET S, VERBEUREN TJ, LAVIELLE G: "New tetrahydronaphthalene derivatives as combined thromboxane receptor antagonists and thromboxane synthase inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 8, 1998, pages 1381-1386, XP002223657 page 1381, line 8 - line 11 page 1382, line 1 - line 4	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 August 2003

Date of mailing of the international search report

25/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Langer, O

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MUTSCHLER E, GEISSLINGER G, KROEMER HK, SCHÄFER-KORTING M: "Mutschler Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 8. Auflage" 2001, WISSENSCHAFTLICHE VERLAGSGESELLSCHAFT MBH, STUTTGART : XP002223660 page 231, paragraph 1	1-8
A	CIMETIERE BERNARD ET AL: "Synthesis and biological evaluation of new tetrahydronaphthalene derivatives as thromboxane receptor antagonists." BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 8, no. 11, 2 June 1998 (1998-06-02), pages 1375-1380, XP002223659 ISSN: 0960-894X abstract page 1378, paragraph 2 - paragraph 4 table 1	1-8
A	SIMONET S, DESCOMBES J-J, VALLEZ M-O, DUBUFFET T, LAVIELLE G, VERBEUREN TJ: "S 18886, A New Thromboxane (TP)-Receptor Antagonist is the Active Isomer of S 18204 in All Species, Except in the Guinea-Pig" ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY, vol. 433, 1997, pages 173-176, XP008010971 US abstract page 176, line 2 - line 5 figure 1 table 1	1-8
A	CAYATTE ANTONIO J ET AL: "The thromboxane receptor antagonist S18886 but not aspirin inhibits atherogenesis in apo E-deficient mice: Evidence that eicosanoids other than thromboxane contribute to atherosclerosis." ARTERIOSCLEROSIS THROMBOSIS AND VASCULAR BIOLOGY, vol. 20, no. 7, July 2000 (2000-07), pages 1724-1728, XP002223658 ISSN: 1079-5642 abstract page 1724 -page 1725, paragraph 1 page 1726, left-hand column, paragraph 5 -right-hand column, paragraph 1 page 1727, left-hand column, paragraph 4 -right-hand column, paragraph 1 page 1728, left-hand column, paragraph 3	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/01054

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0648741 A	19-04-1995	FR 2711139 A1	21-04-1995
		AT 146454 T	15-01-1997
		AU 676377 B2	06-03-1997
		AU 7582094 A	11-05-1995
		CA 2118102 A1	16-04-1995
		DE 69401190 D1	30-01-1997
		DE 69401190 T2	03-07-1997
		DK 648741 T3	09-06-1997
		EP 0648741 A1	19-04-1995
		ES 2098109 T3	16-04-1997
metabolites sont les		GR 3022637 T3	31-05-1997
		HK 64397 A	23-05-1997
		JP 2859138 B2	17-02-1999
		JP 7188155 A	25-07-1995
		NZ 264703 A	26-09-1995
		US 5472979 A	05-12-1995
		ZA 9408082 A	05-06-1995

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 03/01054

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/196 A61K31/616 A61P7/02; //(A61K31/196,31:60)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 648 741 A (ADIR) 19 avril 1995 (1995-04-19) cité dans la demande abrégé page 2, ligne 1 - ligne 6 page 24, ligne 31 - page 27, ligne 33 exemples 1,7,18-23	1-8
A	CIMETIÈRE B, DUBUFFET T, LANDRAS C, DESCOMBES J-J, SIMONET S, VERBEUREN TJ, LAVIELLE G: "New tetrahydronaphthalene derivatives as combined thromboxane receptor antagonists and thromboxane synthase inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol 8, 1998, pages 1381-1386, XP002223657 page 1381, ligne 8 - ligne 11 page 1382, ligne 1 - ligne 4	1-8

-/--

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

14 août 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

25/08/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Langer, 0

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	MUTSCHLER E, GEISSLINGER G, KROEMER HK, SCHÄFER-KORTING M: "Mutschler Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 8. Auflage" 2001, WISSENSCHAFTLICHE VERLAGSGESELLSCHAFT MBH, STUTTGART XP002223660 page 231, alinéa 1	1-8
A	CIMETIERE BERNARD ET AL: "Synthesis and biological evaluation of new tetrahydronaphthalene derivatives as thromboxane receptor antagonists." BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 8, no. 11, 2 juin 1998 (1998-06-02), pages 1375-1380, XP002223659 ISSN: 0960-894X abrégé page 1378, alinéa 2 - alinéa 4 tableau 1	1-8
A	SIMONET S, DESCOMBES J-J, VALLEZ M-O, DUBUFFET T, LAVIELLE G, VERBEUREN TJ: "S 18886, A New Thromboxane (TP)-Receptor Antagonist is the Active Isomer of S 18204 in All Species, Except in the Guinea-Pig" ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY, vol. 433, 1997, pages 173-176, XP008010971 US abrégé page 176, ligne 2 - ligne 5 figure 1 tableau 1	1-8
A	CAYATTE ANTONIO J ET AL: "The thromboxane receptor antagonist S18886 but not aspirin inhibits atherogenesis in apo E-deficient mice: Evidence that eicosanoids other than thromboxane contribute to atherosclerosis." ARTERIOSCLEROSIS THROMBOSIS AND VASCULAR BIOLOGY, vol. 20, no. 7, juillet 2000 (2000-07), pages 1724-1728, XP002223658 ISSN: 1079-5642 abrégé page 1724 -page 1725, alinéa 1 page 1726, colonne de gauche, alinéa 5 -colonne de droite, alinéa 1 page 1727, colonne de gauche, alinéa 4 -colonne de droite, alinéa 1 page 1728, colonne de gauche, alinéa 3	1-8

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

La définition mécanistique 'maladies athéro-thrombotiques dans lesquelles l'activation des TP-récepteurs et/ou la formation de métabolites sont impliqués ainsi pour le traitement des conséquences de des maladies' (revendication 8), n'est pas suffisamment claire pour qu'on puisse énumérer et rechercher toutes les maladies et conditions pathologiques rentrant dans ladite définition dans son entièreté.

Par conséquent, la recherche a été limitée aux maladies et conditions pathologiques mentionnées en page 4, lignes 3-10, soit l'angor stable et instable, le dysfonctionnement endothélial ou vasculaire qui accompagne l'hypertension, le diabète, l'insuffisance cardiaque, les troubles du système cardiovasculaire ou cérébrovasculaire et les troubles thrombo-emboliques associés notamment à l'athérosclérose.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

Cadre I Observations – lorsqu’il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l’objet d’une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

2. ☒ Les revendications n^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210

3. ☐ Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu’il y a absence d’unité de l’invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.

3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}

4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Denomination internationale No

PCT/FR 03/01054

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0648741 A	19-04-1995	FR 2711139 A1	21-04-1995
		AT 146454 T	15-01-1997
		AU 676377 B2	06-03-1997
		AU 7582094 A	11-05-1995
		CA 2118102 A1	16-04-1995
		DE 69401190 D1	30-01-1997
		DE 69401190 T2	03-07-1997
		DK 648741 T3	09-06-1997
		EP 0648741 A1	19-04-1995
		ES 2098109 T3	16-04-1997
		GR 3022637 T3	31-05-1997
		HK 64397 A	23-05-1997
		JP 2859138 B2	17-02-1999
		JP 7188155 A	25-07-1995
		NZ 264703 A	26-09-1995
		US 5472979 A	05-12-1995
		ZA 9408082 A	05-06-1995

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.